



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Morbus Crohn: zeitgemässe Therapie von perianalen Fisteln

Schneider, Marcel ; Rickenbacher, Andreas ; Turina, Matthias ; Biedermann, Luc ; Rogler, Gerhard ;
Misselwitz, Benjamin

Abstract: Perianale Fisteln beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Crohn stark. Wenngleich in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Effizienz der medikamentösen und chirurgischen Therapieverfahren erzielt werden konnten, sind die Ansprechraten nach wie vor suboptimal und Rezidive des Fistelleidens häufig. Ein Therapieerfolg ist in den meisten Fällen möglich, verlangt jedoch eine gute Zusammenarbeit von Chirurgen und Gastroenterologen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-132945>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Schneider, Marcel; Rickenbacher, Andreas; Turina, Matthias; Biedermann, Luc; Rogler, Gerhard; Misselwitz, Benjamin (2016). Morbus Crohn: zeitgemässe Therapie von perianalen Fisteln. Swiss Medical Forum, 16(42):887-895.

[Ein Aufruf zur interdisziplinären Behandlung](#)

Morbus Crohn: zeitgemässe Therapie von perianalen Fisteln

Marcel Schneider^{a*}, dipl. Arzt; Dr. med. Andreas Rickenbacher^a; PD Dr. med. Matthias Turina^a;
Dr. med. Luc Biedermann^b; Prof. Dr. med. Gerhard Rogler^b; PD Dr. med. Benjamin Misselwitz^{b*}

UniversitätsSpital Zürich

^a Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie; ^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Perianale Fisteln beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Crohn stark. Wenngleich in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Effizienz der medikamentösen und chirurgischen Therapieverfahren erzielt werden konnten, sind die Ansprechraten nach wie vor suboptimal und Rezidive des Fistelleidens häufig. Ein Therapieerfolg ist in den meisten Fällen möglich, verlangt jedoch eine gute Zusammenarbeit von Chirurgen und Gastroenterologen.

Einführung und Epidemiologie

Neben dem Befall der Ileozökalklappe und des Dünndarms gehört der perianale Befall mit einer Inzidenz von bis zu 50% zu den häufigsten Krankheitsmanifestationen des Morbus (M.) Crohn [1]. Das grösste Risiko für eine perianale Krankheitsmanifestation besteht bei Krankheitsaktivität im Kolon (41%) und insbesondere Rektum (92%), wohingegen nur 12% der Patienten mit isoliertem Dünndarmbefall oder 15% mit Befall der Ileozökalklappe perianale Symptome erleiden [2, 3]. Fisteln und Abszesse gehören neben Fissuren und Strikturen zu den häufigsten Manifestationen beim perianalen Auftreten der Krankheit [4, 5]. Ein Jahr nach Ausbruch des M. Crohn beträgt das Risiko, an einer perianalen Fistel zu erkranken, 12%. Dieses Risiko erhöht sich auf 21 respektive 26% nach 10 beziehungsweise 20 Jahren Krankheitsdauer [4, 6].

Bei über Jahre bestehenden Fisteln besteht die Gefahr einer malignen Entartung und Bildung eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms. Die Häufigkeit wird mit 0,7% angegeben und liegt damit deutlich unter dem erhöhten Risiko der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms bei Kolonbefall des M. Crohn [8–10].

Symptomatik

Typische Symptome einer perianalen Fistel sind chronische Sekretion von Blut, Eiter oder Stuhl. Viele Patienten berichten zudem über Schmerzen bei mechanischer Belastung der Perianalregion wie Sitzen oder Laufen. Rektovaginale Fisteln werden durch vaginalen



Stuhl- oder Luftabgang und Dyspareunie symptomatisch, rektovesikale Fisteln insbesondere durch rezidivierende Harnwegsinfektionen respektive schaumigen Urin (Pneumaturie). Ein perianaler beziehungsweise perinealer M. Crohn kann zudem sexuelle Funktionsstörungen wie Dyspareunie und sexueller Abstinenz zur Folge haben, was leider von den behandelnden Ärzten oft zu wenig in die Gewichtung und therapeutischen Überlegungen einbezogen wird. Eine Fistel bei



Marcel Schneider



Benjamin Misselwitz

M. Crohn führt somit zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität, selbst bei nur milder lokaler Entzündungsaktivität.

Pathogenese

Die Pathogenese von M. Crohn-assoziierten Fisteln ist nicht definitiv geklärt. Gemäss neueren Daten kommt es bei lang dauernder Entzündung durch Epitheldefekte zur Einwanderung von intestinalen Epithelzellen in tiefere Gewebeschichten. Zytokine bewirken dann eine «Epithel-zu-Mesenchym»-Transformation [11–13]. Die so entstandenen Transitionszellen («Fistelzellen») scheinen dann die Aktivität der Fistel aufrechtzuerhalten, manchmal auch ohne erneute entzündliche Stimulation. Die Expression von Integrin- $\beta 6$ auf Transitionszellen (wie es auch bei metastasierenden Tumoren vorkommt) könnte zusammen mit sekretierten Matrix-Metalloproteinasen ein invasives Verhalten der Fistel erklären [14, 15]. Zusätzlich spielen genetische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung; so sind beispielsweise gewisse Polymorphismen im NOD2-Gen stark mit der Entwicklung von perianalen Fisteln wie auch intestinalen Stenosen beim M. Crohn assoziiert [7, 14, 16–18].

Möglicherweise muss eine effektive Fisteltherapie daher gleichzeitig mehrere Faktoren anvisieren: (1) aktive Transitionszellen im Fistelverlauf, (2) die bakterielle Besiedlung des Fistelganges und (3) die mechanische Verbindung der Fistel zum Darm, die zur konstanten Stuhlverschmutzung führt. Die Kombination dieser Faktoren spricht für die Notwendigkeit kombinierter Therapieverfahren.

Diagnosestellung

Die oft verwendete *Klassifikation perianaler Fisteln nach Parks* [19] unterscheidet folgende Verlaufsformen: oberflächlich, intersphinkitär, transsphinkitär, suprasphinkitär und extrasphinkitär (Abb. 1).

Die *American Gastroenterological Association* (AGA) unterteilt Fisteln in «simpel» (tief, unter der Linea dentata beginnend, mit oberflächlichem oder intersphinkitärem Verlauf und einer einzigen äusseren Fistelöffnung) und «complex» (hoch, über der Linea dentata beginnend, mit hohem inter-, trans-, extra- oder suprasphinkitärem Verlauf, mehreren äusseren Öffnungen bzw. Assoziation mit anderen Pathologien wie Fisteln zu Blase, Vagina oder analen Strikturen) [20].

Zu den initialen Abklärungen gehören eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung einschliesslich Proktoskopie. Der endoanale Ultraschall (EUS, Frequenz 5–16 MHz) stellt eine schnelle, einfach handhab- und erlernbare und im Operationssaal verfügbare erste Bildgebungsmethode dar, erfordert allerdings eine entsprechende Expertise des Untersuchers. Mit 3D-Bildern können der innere und äussere Sphinktermuskel beurteilt werden; Fistelverläufe lassen sich mittels Injektion von Wasserstoffperoxid identifizieren [21].

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens stellt eine weitere Bildgebungsmethode dar und kann mit einer Sensitivität zwischen 76–100% auch komplexe Fistelgänge, Krankheitsaktivität und hoch gelegene, supraleatorische Abszesse erkennen [20, 22–25]. Die Methode ist zwar deutlich weniger untersucherabhängig als der endoanale Ultraschall, dafür aber teurer und weniger prompt verfügbar. Der Ausschluss einer

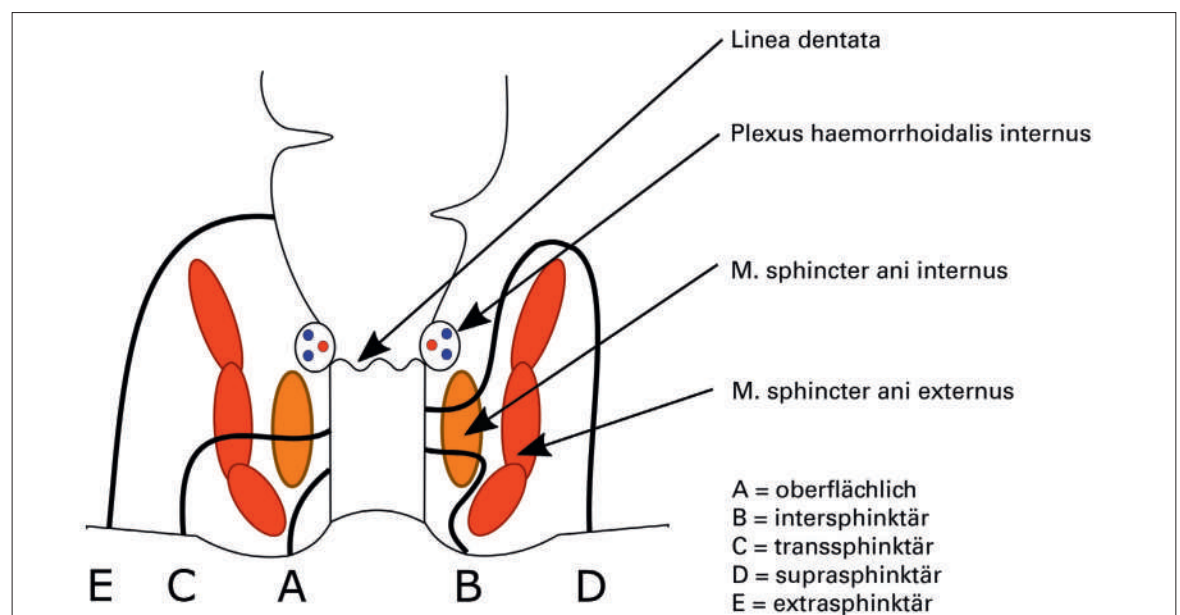


Abbildung 1: Klassifikation perianaler Fistelverläufe in Bezug auf inneren und äusseren Musculus sphincter ani (nach [19]).

Fistel mittels MRT ist schwieriger (Spezifität 69%), das MRT scheint jedoch in dieser Hinsicht dem EUS mit 43% überlegen [26].

Die Computertomographie (CT) ist der MRT bei der Fistelerkennung unterlegen und sollte nicht eingesetzt werden. Ebenso sehen heutige Guidelines keinen Stellenwert mehr für die Fistulographie [27].

Bei einer Untersuchung in Narkose kann die Lokalisation des Fistelganges oder eines Abszesses und der Bezug zu den Sphinkteren genau erfasst werden [25, 28]. Der Untersuchungsvorgang kann zudem mit therapeutischen Massnahmen wie einer Seton-Einlage oder Abszessspaltung kombiniert werden [20].

Für die Erkennung einer Fistel sind EUS, MRT und Untersuchung in Narkose ebenbürtig (91, 87 bzw. 91%). Mit einer Kombination von zwei dieser drei Verfahren kann die korrekte Diagnoserate auf 100% gesteigert werden [28]. Zur optimalen Diagnostik empfiehlt sich daher die Kombination mehrerer Verfahren wie zum Beispiel die Untersuchung in Narkose mit gleichzeitiger endoanaler Sonographie [27].

Therapie

Fisteln sind benigne Erkrankungen und können in bis zu 40% aller Fälle über die Zeitdauer von mehreren Jahren spontan ausheilen, insbesondere bei oberflächlichem oder intersphinktärem Verlauf [29]. Es ist daher eminent wichtig, dem Patienten durch eine Therapie primär keinen zusätzlichen Schaden zuzufügen.

Fisteln sind benigne Erkrankungen und können in bis zu 40% aller Fälle über die Zeitdauer von mehreren Jahren spontan ausheilen.

Trotzdem ist die Therapie perianaler Fisteln oft frustrierend mit Rezidivraten von bis zu 48% nach einem Jahr und 59% nach zwei Jahren. Einfache und oberflächliche Fisteln haben allgemein einen besseren Heilungsverlauf als komplexe Fisteln. Eine Proktitis respektive Entzündung im Rektum senkt die Heilungsrate sowohl im natürlichen Verlauf wie auch nach Operationen [4]. Es bestehen chirurgische und medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten, die auch kombiniert werden können. Detaillierte Richtlinien zur Fisteltherapie werden zum Beispiel von der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) zur Verfügung gestellt (<https://www.ecco-ibd.eu/>) [30].

Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die medikamentösen Therapieoptionen; ein Flowschema zur Fistelbehandlung bei M. Crohn-Patienten ist in Abbildung 2 (S. 894) dargestellt.

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Antibiotika

Die alleinige Behandlung mit Antibiotika (ECCO-Empfehlung: Erstlinientherapie, insbesondere Metronidazol und/oder Ciprofloxacin) kann Fistelsymptomatik, Schmerzen und Sekretion verringern [31, 32]. In einer illustrativen Studie wurden 26 Patienten mit Metronidazol behandelt. Bei 16 Patienten wurde die Therapie mindestens ein Jahr fortgeführt und eine Fistelheilung konnte bei 50% dieser Patienten erreicht werden. Rezidive nach Absetzen des Medikamentes waren häufig und nur bei 38% der Patienten konnte Metronidazol erfolgreich gestoppt werden. Insgesamt wurden Antibiotika bezüglich Fistelheilung bisher nur unzureichend untersucht. Während Fallserien gute Ergebnisse mit hohen Rezidivraten nach Absetzen der Therapie beschreiben [33–35], konnte eine randomisierte Studie keine Verbesserung der Fistelheilung weder mit Metronidazol noch Ciprofloxacin gegenüber Placebo feststellen [36]. Zumindest Ciprofloxacin in Kombination mit Tumornekrosefaktor-(TNF-)Hemmern scheint jedoch zu besseren Abheilungsraten als TNF-Hemmer alleine zu führen [31, 37]. Die Antibiotikagabe als therapeutisches Prinzip scheint daher kurzfristig vielversprechend zu sein, führt jedoch oft nur zu einer Verringerung der Symptomatik und keiner wirklichen Fistelheilung. Es empfiehlt sich die Gabe im Rahmen klinischer Studien, um die genaue Wirksamkeit auf die Fistelheilung zu klären.

Die Langzeitgabe insbesondere von Metronidazol ist aufgrund der möglichen Neurotoxizität kritisch zu sehen [38]. Diese Nebenwirkung, die sich mit Enzephalopathie, Ataxie oder peripherer Neuropathie bemerkbar machen kann, tritt bei kumulativen Einnahmedosen ab 35 g auf und ist glücklicherweise oftmals nach Sistieren der Einnahme regredient. [39]. In der Literatur sind zwei Dutzend Fälle mit schweren zentralen Symptomen beschrieben [40], in einer Studie mit Langzeiteinnahme von Metronidazol berichteten in einer Fallserie nach 6,5 Monaten 50% der Patienten über Parästhesien [34].

Immunsuppressiva

Die Fistelheilungsrate durch Azathioprin (ECCO-Empfehlung: Erstlinientherapie) und dessen Metabolit 6-Mercaptopurin wurde bisher nie in einer Studie als primärer Endpunkt geprüft. Kleine Studien mit Fistelheilung als sekundärem Endpunkt zeigten jedoch Effekte auf die Abheilung [32, 41]. In einer Metaanalyse von fünf Studien ergab sich eine Fistelverschlussrate von 54 gegenüber 21% bei Placebobehandlung [41].

Tabelle 1: Übersichtstabelle medikamentöse Therapieoptionen bei M. Crohn-assoziierten perianalen Fisteln.

Empfehlungen gemäss *World Gastroenterology Association* (WGO), *International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases* (IOIBD) und *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO).

Allgemeine Ziele der Behandlung: kurzfristig: Symptom- und Schmerzreduktion, Abszessdrainage; langfristig: Sistierung der Sekretion, Schmerz- und Symptombefreiheit, verbesserte Lebensqualität, Fistelheilung, Vermeidung Stoma/Proktektomie. (WGO/IOIBD Empfehlungsgrad 1C [23])

RCT = randomisiert kontrollierte Studie.

	Wirkstoff	Evidenz	Wirksamkeit gemäss [85]	WGO/IOIBD [23] Empfehlungs- grad	ECCO [30] Empfehlung
Antibiotika	Metronidazol 500–1500 mg/d p.o. für 6–10 Wochen	Evidenzlevel gemäss [85]: B+ 1 RCT: Kein Unterschied zu Placebo [36]. 2 RCT: Kombination von Ciprofloxacin + TNF-Hemmer führt zu besserer Symptomreduktion als TNF-Hemmer alleine [31, 37]. Mehrere Fallserien: Gute Abheilung [33–35].	Gut	1C	Erstlinien- therapie
Indikation/Haupteffekt: Symptom- und Sekretions- reduktion, Einfluss auf Fistelheilung unklar. Empfohlen in Kombination mit AZA oder TNF-Hemmern oder begleitend zu chirurgischen Eingriffen. Oftmals Rezidiv nach Absetzen der alleinigen antibiotischen Therapie. Cave bei Metronidazol: Neuro- toxizität.	Ciprofloxacin 500–1000 mg/d p.o. für 6–10 Wochen				
Immunsuppressiva	Azathioprin (AZA)/ Mercaptopurin (MP)	Evidenzlevel gemäss [85]: B+ 2° Endpunkt einer RCT: Bessere Abheilung als Placebo [86]. Mehrere «open label» prospektive Studien: Verbes- serte Abheilung in Kombination mit Antibiotika [32] oder TNF-Hemmern [61]. Systematic Reviews: Unterschiedliche Resultate [41, 87].	Gut	2C	Erstlinien- therapie
Indikation/Haupteffekt: AZA/MP: Moderater Effekt auf Symptomreduktion und Fistel- heilung, aber gute Wirkung auf Langzeitremission in Kombination mit Antibiotika oder TNF-Hemmern. Ciclosporin A: Gutes Ansprechen auf i.v.-Infusion, aber hohe Rezidivraten bei Umstellung auf p.o.-Medikation oder Dosisreduktion (cave: Nephro- toxizität). Keine gesicherte Wirkung von Tacrolimus oder Methotrexat.	Methotrexat	Evidenzlevel gemäss [85]: C+ 1 Fallserie: 56% Ansprechen [88].	Moderat	Kein	Nicht empfohlen
	Tacrolimus	Evidenzlevel gemäss [85]: C+ 1 RCT: Verbesserung der Symptomatik, aber keine verbesserte Abheilung [51]. Topische Applikation: Keine Verbesserung [52, 89].	Moderat	Kein	Nicht empfohlen
	Ciclosporin A	Evidenzlevel gemäss [85]: C+ 3 Fallserien: Rasches Ansprechen auf i.v. Ciclosporin [53, 54, 90].	Moderat	Kein	Nicht empfohlen
TNF-Hemmer	Infliximab 5 mg/kg i.v. bei Woche 0, 2 und 6; Erhaltungstherapie alle 8 Wochen	Evidenzlevel gemäss [85]: A+ 1° Endpunkt von 2 RCT: Verbesserte Abheilung nach 3-maliger i.v.-Infusion zum Zeitpunkt 0, 2 und 6 Wochen [43]. Signifikant bessere anhaltende Remission unter i.v.-Erhaltungstherapie alle 8 Wochen [44]. Diverse RCT und Fallserien: Verbesserte Abheilung, insbesondere auch in Kombination mit Chirurgie, Antibiotika oder Thiopurinen [85].	Ausge- zeichnet	1A	Zweitlinien- therapie oder bei komplexen Fistel- systemen
Indikation/Haupteffekt: Guter Effekt auf Fistelheilung und anhaltende Remission, die beste Evidenz liegt für Infliximab vor [91]. Kombination mit Thiopurinen kann zu höherer Fistelabheilungsrate führen, insbesondere beim Vorliegen von Proktitis [60, 92, 93]. Kombination mit Chirurgie führt zu deutlich höheren Heilungsraten [80, 81].	Adalimumab 160 mg s.c. bei Woche 0, 80 mg bei Woche 2; Erhaltungstherapie 40 mg alle 2 Wochen	Evidenzlevel gemäss [85]: A 2° Endpunkt von 3 RCT: Keine Verbesserung der Symp- tomatik oder Abheilung nach 4 Wochen [45, 46]; 1 RCT: gute Remission unter Erhaltungstherapie nach 56 Wochen [47] und nach 2 Jahren [94]; Mehrere «open label»-Studien: Gutes Ansprechen auf Fistelheilung bei Patienten, die nicht auf Infliximab ansprechen [95, 96].	Ausge- zeichnet	1B	Zweitlinien- therapie oder bei komplexen Fistel- systemen
	Certolizumab Pegol 400 mg s.c. bei Woche 0, 2 und 4; Erhaltungstherapie alle 4 Wochen	Evidenzlevel gemäss [85]: A 2° Endpunkt von 2 RCT: Temporäre Verbesserung der Fistelsymptomatik nach 26 Wochen in PRECISE 2 [48], kein Unterschied nach 26 Wochen in PRECISE 1 [97].	Ausge- zeichnet	1C	Zweitlinien- therapie oder bei komplexen Fistel- systemen

	Wirkstoff	Evidenz	Wirksamkeit gemäss [85]	WGO/IOIBD [23] Empfehlungs- grad	ECCO [30] Empfehlung
Integrinhemmer	Vedolizumab 300 mg i.v. bei Woche 0 und 2	Evidenzlevel gemäss [85]: A– 2° Endpunkt von 1 RCT: Verbesserte Abheilung gegenüber Placebo [55].	Moderat	Kein	Nicht empfohlen
Indikation/Haupteffekt:	Natalizumab	Keine verlässlichen Daten bzgl. Fistelheilung.		Kein	Nicht empfohlen
Vedolizumab: Gute Abheilungsra- ten, auch bei Patienten mit fehlen- dem Ansprechen auf TNF-Hemmer [57]. Natalizumab: Einsatz heutzutage obsolet wegen Gefahr einer pro- gressiven multifokalen Leuken- zephalopathie (PML).					
Ungeeignete Medikamente	Kortikosteroide, Aminosalicylate (ASA)	Evidenzlevel gemäss [85]: D	Schlecht	1C (gegen Verwendung)	Nicht empfohlen
Nicht indiziert, da wirkungslos oder sich Symptome sogar verschlimmern können [49, 50]. Bei Entzündungsaktivität im Rek- tum kann ein Therapieversuch mit topischem ASA in Spezialfäl- len versucht werden.					

Zusammenfassend empfiehlt die ECCO momentan als Erstlinientherapie trotz Fehlens von aussagekräftigen Studien den Einsatz von Antibiotika in Kombination mit Azathioprin als Erstlinientherapie, eventuell ergänzt durch chirurgische Drainage beim Vorliegen eines Abszesses. Obwohl für TNF-Hemmer die aussagekräftigsten Daten vorliegen, wird von einer Mehrheit von Experten der Einsatz erst als Zweitlinientherapie oder beim Vorliegen von komplexen Fistelsystemen empfohlen; dann in Kombination mit einer chirurgischen Sanierung, da sich klinisch wie auch radiologisch unter TNF-Hemmern oftmals keine komplette Abheilung zeigt und Rezidive nach Absetzen der Therapie häufig sind. Beim Vorliegen eines Abszesses ist immer die chirurgische Drainage indiziert, bei komplexen Fistelsystemen wird als erste Massnahme die Seton-Einlage empfohlen.

Gute Übersichtsartikel mit weiteren Informationen sind die folgenden Artikel:

Leitlinien und Empfehlungen der *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO): Van Assche G, et al. (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 4(1):63–101. [30]
<https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html>
<http://ecco-jcc.oxfordjournals.org/content/4/1/63#sec-13>.
<http://www.e-guide.ecco-ibd.eu>

Leitlinien und Empfehlungen der *World Gastroenterology Organization* (WGO) und *International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases* (IOIBD): Gece KB, et al. (2014). A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 63(9):1381–92. [23]

Leitlinien und Empfehlungen der *Crohn's & Colitis Foundation of America*: Schwartz, D. A, et al. (2015). Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 21(4):737–52. [85]

Evidenzlevel [85]:

- A+ Mehrere qualitative hochstehende RCT mit konsistenten Resultaten
- A 1 qualitative hochstehende RCT oder mehrere niedrig-qualitative RCT mit konsistenten Resultaten
- A– 1 niedrig-qualitative RCT oder mehrere RCT mit inkonsistenten Resultaten
- B+ Mehrere qualitative hochstehende kontrollierte Beobachtungsstudien mit konsistenten Resultaten
- B 1 qualitative hochstehende kontrollierte Beobachtungsstudie
- B– Mehrere Beobachtungsstudien mit inkonsistenten Resultaten
- C+ Mehrere unkontrollierte Beobachtungsstudien
- C Eine unkontrollierte Beobachtungsstudie
- D Expertenmeinung

Empfehlungsgrade [23] gemäss GRADE [98]:

- 1A Starke Empfehlung, qualitativ hochstehende Evidenz
- 1B Starke Empfehlung, moderate Evidenz
- 1C Starke Empfehlung, niedrig-qualitative Evidenz
- 2A Moderate Empfehlung, qualitativ hochstehende Evidenz
- 2B Moderate Empfehlung, moderate Evidenz
- 2C Moderate Empfehlung, niedrig-qualitative Evidenz

TNF-Hemmer

Die medikamentöse Blockade des Tumornekrosefaktors (ECCO-Empfehlung: Zweitlinientherapie oder bei komplexen Fistelsystemen) hat die Behandlung von Crohn-assoziierten Fisteln grundlegend verändert [42]. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Infliximab 5 mg/kg beziehungsweise 10 mg/kg oder Placebo zeigte sich eine zumindest temporäre Besserung der Symptomatik in 68 und 56% der Fälle gegenüber 26% unter Placebobehandlung und eine Abheilung sämtlicher Fisteln in 55 und 38 versus 13% [43].

Unter Erhaltungstherapie mit Infliximab kann ausserdem das Rezidivrisiko einer Fistel verringert werden. So konnte bei 46% der entsprechend behandelten Patienten eine anhaltende Besserung der Fistelsymptomatik erreicht werden, gegenüber nur 23% unter Placebobehandlung. Eine totale Abheilung der Fisteln konnte bei 36% unter Infliximab versus 19% unter Placebo nachgewiesen werden [44]. Aktuelle Guidelines empfehlen den Einsatz als Zweitlinientherapie oder bei komplexen Fistelsystemen.

Der Effekt von Adalimumab auf Fisteln wurde nicht als primärer Endpunkt einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht. In zwei placebokontrollierten Studien zeigte sich nach vier Wochen kein Unterschied in der Subgruppe der Fistelpatienten [45, 46]. Nach einem Jahr Therapiedauer konnte Adalimumab jedoch die Fistelabheilungsrate steigern (33 versus 13% unter Placebo) [47].

Certolizumab Pegol zeigte nach 26 Wochen eine temporär erhöhte Fistelheilungsrate (36 versus 17% unter Placebo) [48], der primäre Endpunkt (Verschluss von mindestens 50% der Fisteln) wurde jedoch nicht erreicht.

TNF-Hemmer wurden bisher nicht gegeneinander verglichen. Somit kann keines der verfügbaren Medikamente als klar überlegen angenommen werden, die aussagekräftigsten Daten liegen klar für Infliximab vor. Adalimumab und Certolizumab werden laut den meisten Guidelines als Alternative bei einer Unverträglichkeit gegen Infliximab empfohlen.

Weitere medikamentöse Therapieoptionen

Aminosalicylate und Steroide

Aminosalicylate und Steroide wirken bei M. Crohn systemisch antientzündlich. Sie können jedoch nicht zur Fistelheilung eingesetzt werden, da sie für diese Indikation wirkungslos sind beziehungsweise die Symptome verschlimmern können [49, 50]. Für den topischen Einsatz im Rektum gibt es weder für Aminosalicylate noch für Budesonid Evidenz, zur Linderung der rektalen Entzündungsaktivität kann ein Therapieversuch jedoch unter Umständen gerechtfertigt sein.

Immunsuppressiva

In einer retrospektiven Analyse mit 33 Patienten wurde für Methotrexat ein partielles oder komplettes Ansprechen der Fistelbeschwerden bei 56% der Patienten angegeben [50]. Tacrolimus zeigte über zehn Wochen eine signifikante Verbesserung der Fistelsekretion (43 versus 8% unter Placebo), jedoch keinen Unterschied bezüglich Fistelheilung (10 versus 8%) [51]. Die topische Applikation von Tacrolimus konnte in einer kleinen Studie die rektale Entzündungsaktivität senken, hatte jedoch keine Wirkung auf Crohn-assoziierte Fisteln [52]. Die intravenöse Gabe von Ciclosporin A konnte in kleinen unkontrollierten Fallserien die Symptomatik rasch bessern (Remissionsraten bis zu 88%, Fistelheilung bis 44%); unter oraler Erhaltungstherapie und bei Dosisreduktion kam es jedoch bei einem grossen Teil der Patienten zu Rezidiven [53, 54]. Die orale Langzeiteinnahme von Ciclosporin A und Tacrolimus muss unter den Gesichtspunkten von Hypertension und Nephrotoxizität sorgfältig abgewogen werden.

Integrinhemmer

Vedolizumab ist ein Integrinhemmer und blockiert spezifisch die Einwanderung von Leukozyten in Darm und Nasen-Rachen-Region, ist aber nicht mit einer allgemeinen Immunsuppression verbunden. Vedolizumab ist in der Schweiz für die Behandlung von M. Crohn bei Nichtansprechen auf die Standardtherapie zugelassen. Der Effekt der Integrinhemmer auf die Fistelheilung konnte noch nicht abschliessend geklärt werden. Eine post-hoc Analyse der GEMINI-2-Studie zeigte jedoch ein Abheilen der Fisteln in 28% der Fälle unter Vedolizumab gegenüber 11% unter Placebo 14 Wochen nach Therapiebeginn. Somit ist Vedolizumab eine vielversprechende Therapieoption, welche jedoch noch genauerer Evaluation bedarf [55]. Trotz Vorliegen von randomisiert kontrollierten Studien, die eine Wirkung von Natalizumab auf die Remissionsinduktion beim M. Crohn zeigen, liegen in Bezug auf die Fistelheilung keine verlässlichen Daten vor [56–59]. Der Einsatz von Natalizumab ist heutzutage wegen der Gefahr einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie obsolet.

Kombination mehrerer Medikamente

Zwei kleine randomisierte kontrollierte Studien konnten mit einer Kombination von Ciprofloxacin + TNF-Hemmern eine signifikant höhere Fistelheilungsrate nachweisen [31, 37]. In der einen Studie war der Effekt 12 Wochen nach Absetzen des Antibiotikums jedoch nicht mehr signifikant. Die Behandlung mit Antibiotika wird daher als Zusatzbehandlung zu anderen medikamentösen oder chirurgischen Therapien empfohlen.

Eine Kombination von TNF-Hemmern plus Immunsuppressiva, insbesondere Azathioprin, scheint sich vorteilhaft auf die Fistelheilungsrate auszuwirken [60, 61], kann jedoch auch die Komplikationsrate steigern.

Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Beim akut septischen Zustandsbild und Vorliegen eines Abszesses stellt die chirurgische Spaltung und Ausräumung in Kombination mit einer antibiotischen Therapie nach wie vor die Methode der Wahl dar [62]. Abszessversorgungen sind die häufigste Operation bei perianalem M. Crohn [63].

Nach der Spaltung eines Abszesses bedarf es primär der Verringerung der Entzündungssituation. Beim häufigen Auffinden einer oder mehrerer Fisteln nach Abszessspaltung (23–63%, [4]) stellt die Einlage eines Setons eine geeignete Methode zur temporären Verhinderung von weiteren Abszessen dar [64] und wird von den meisten Guidelines empfohlen [27]. Ebenso wirkt der Seton entzündungslindernd, verschafft Symptomlinderung und wird auch im Langzeitverlauf meist gut toleriert. Die optimale Zeitdauer der Seton-Therapie ist unklar, ein zu frühes Entfernen kann jedoch zu erneuten Abszessen führen [44]. Bei gleichzeitiger Gabe von TNF-Hemmern wird ein Seton mindestens bis zum Abschluss der Induktionsphase belassen.

Bei aktiver Entzündung im Rektum sind chirurgische Massnahmen ausser Abszessspaltung und Seton-Einlage wegen Wundheilungsstörungen und geringer Heilungsaussichten kontraindiziert [65]. In diesen Fällen soll zuerst durch eine medikamentöse Therapie eine Remission der Entzündung erreicht werden [23]. Bei oft nur unzureichender Wirkung einer alleinigen medikamentösen Therapie auf die Fistelheilung ist eine chirurgische Fistelsanierung im Verlauf oft notwendig und schlussendlich bei ca. 2/3 der Patienten erfolgreich [5], obwohl sich ein Grossteil der Patienten mehreren Eingriffen unterziehen muss.

Bei aktiver Entzündung im Rektum sind chirurgische Massnahmen ausser Abszessspaltung und Seton-Einlage kontraindiziert.

Zur Behandlung von oberflächlichen Fisteln ist die Fistelspaltung/Fistulotomie die Methode der Wahl. Sie bietet generell gute Abheilungs- und niedrige Rezidivraten sowie ein geringes Risiko einer postoperativen Inkontinenz [20, 63, 66, 67].

Bei tieferem Fistelverlauf kann durch die Anlage eines endorektalen «Advancement Flaps» die innere Fistelöffnung durch einen rektalen Mukosalappen verschlossen und zur Heilung gebracht werden. Ein syste-

matischer Review zeigt Erfolgchancen von 64% bei Crohn-assoziierten Fisteln mit einer Inkontinenzrate von 9%. Die Hälfte der Patienten erleidet jedoch ein Rezidiv und brauchte im Verlauf noch weitere chirurgische Interventionen [68]. Der endorektale «Advancement Flap» kann auch zur Behandlung von rektovaginalen Fisteln eingesetzt werden.

Die innere Fistelöffnung kann zudem durch einen «Plug» aus Schweinekollagen verschlossen werden. Bei Crohn-Patienten ist die Datenlage limitiert. In einer Zusammenfassung vieler kleiner Studien zeigte sich eine Erfolgsrate von 55% [69], in unserer klinischen Praxis konnten sowohl wir als auch zahlreiche andere Zentren diese Zahlen jedoch nicht bestätigen.

«Ligation of the intersphincteric fistula tract» (LIFT) stellt eine weitere neue Behandlungsmöglichkeit dar, bei der die innere Fistelöffnung verschlossen und der Fistelgang über einen zusätzlichen Hautschnitt mit intersphinktärem Zugang ligiert und reseziert wird. In einer Studie mit 15 Crohn-Patienten konnte ein Heilungserfolg von 67% nach 12 Monaten erreicht werden [70].

Die Injektion mit Fibrin-Kleber ist eine wenig invasive Therapieoption. Eine randomisierte Studie zeigte eine klinische Remission in 38% der Fälle gegenüber 16% bei Placebo [71]. Die kombinierte Therapie von Fibrin-Kleber mit mesenchymalen Stammzellen zeigt hingegen deutlich höhere Erfolgsraten von bis zu 82%. In einer randomisierten Studie zeigte sich nach Injektion von Stammzellen und Fibrin versus Fibrin alleine eine Heilungsrate von 71 versus 16%. Die Injektionen konnten komplikationsfrei durchgeführt werden, und nach 12 Monaten hat sich bei lediglich 18% der Patienten ein Rezidiv gezeigt [72]. Die kürzlich erschienenen Resultate der randomisiert-kontrollierten, internationalen und multizentrischen ADMIRE-Studie konnten diese Ergebnisse bestätigen. So zeigte sich nach Injektion von Cx601 mesenchymalen Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden, eine Remission der Fistel bei 50% der Patienten gegenüber 34% unter Placebobehandlung, stratifiziert und damit unabhängig von der jeweiligen Begleitmedikation [73]. Mesenchymale Stammzellen stellen daher eine neue und vielversprechende zukünftige Therapieoption da, der Einsatz sollte jedoch momentan noch auf Studien beschränkt bleiben.

Neue Therapiemodalitäten wie «Over the Scope Clips» (OTSC) [74] oder der Fistelverschluss mittels Laser [75] konnten in kleinen Studien einfache idiopathische Analfisteln zu 90 respektive 71% verschliessen. Es liegen jedoch keine verlässlichen Daten zu M. Crohn-Patienten vor, und der Einsatz dieser Methoden kann ausserhalb von Studien nicht empfohlen werden. Ein Clip könnte

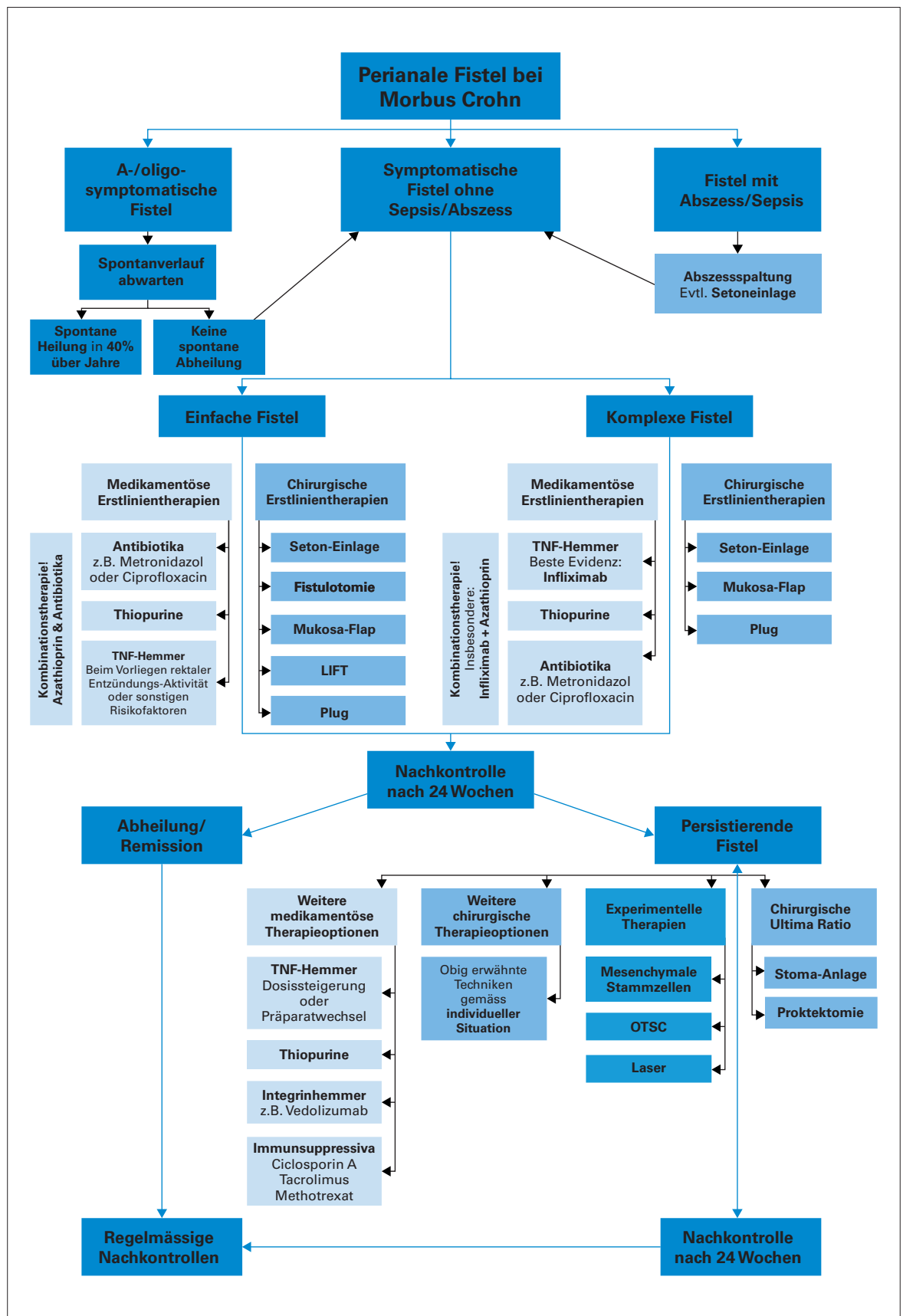


Abbildung 2: Vorgeschlagenes Flowschema zur Behandlung von Patienten mit Crohn-assoziierten Fisteln mit Unterscheidung zwischen einfachen und komplexen Fistelsystemen.

Abkürzungen: LIFT = Ligation of the intersphincteric fistula tract; OTSC = Over the Scope Clips.

Korrespondenz:
Marcel André Schneider,
dipl. Arzt
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
MarcelAndre.Schneider[at]
usz.ch

als Fremdkörper die Mukosa mechanisch reizen und Entzündungsaktivität induzieren, sein Einsatz beim M. Crohn muss daher kritisch hinterfragt werden.

Bei schwerem therapierefraktärem Krankheitsverlauf kann zur Symptomreduktion ein temporäres Stoma angelegt werden, es kommt jedoch oft zu Rezidiven nach Wiederherstellung der Darmkontinuität [76]. Die komplette Proktektomie mit permanenter Stomaanlage ist die ultima ratio der Behandlung von medikamentös und chirurgisch therapierefraktären Fistelerkrankungen und bleibt Patienten mit schwerster Einschränkung der Lebensqualität vorbehalten.

Das Wichtigste für die Praxis

- Zur Diagnosestellung Morbus Crohn-assoziiierter perianaler Fisteln empfiehlt sich eine Kombination von mindestens zwei Methoden (z.B. Untersuchung in Narkose mit endoanalem Ultraschall oder vorgängigem MRT).
- Die asymptomatische Fistel muss nicht behandelt werden. Fisteln können über Jahre bei bis zu 40% der Patienten spontan ausheilen.
- Bei jeder Operationsentscheidung hat die Vermeidung einer allfälligen iatrogenen Stuhlinkontinenz oberste Priorität.
- Bei Vorliegen eines Abszesses erfolgt eine chirurgische Abszessspaltung, gegebenenfalls mit Seton-Einlage zur Rezidivprophylaxe.
- Bei einer Entzündung im Rektum sollte möglichst zuerst medikamentös behandelt werden. Optionen sind TNF-Hemmer und Azathioprin, eventuell mit adjuvanter Antibiotikagabe. Der Effekt von Infliximab ist am besten dokumentiert mit Heilungsraten von ca. 36% nach einem Jahr Erhaltungstherapie.
- Chirurgische Therapiemöglichkeiten bei Persistenz der Fistel trotz medikamentöser Therapie sind z.B. Fistulotomie (oberflächliche Verläufe), LIFT-Operation (tiefe Fisteln), endorektaler Advancement-Flap (komplexe Fistelsysteme) sowie als Ultima ratio die temporäre Stoma-Anlage oder definitive Proktektomie.
- Die Kombination aus medikamentöser und chirurgischer Therapie bietet die besten Heilungschancen. Eine interdisziplinäre Behandlung durch Gastroenterologen und Chirurgen ist optimal.

Kombination Chirurgie / medikamentöse Therapie

Trotz klinischen Ansprechens auf medikamentöse Therapien können Abschnitte der Fistelgänge persistieren und stellen dann mögliche Ausgangspunkte für Fistelrezidive dar [77, 78]. Eine chirurgische Therapie ist daher zur definitiven Heilung meist unumgänglich [79].

Prinzipiell bestehen bei allen Fisteln die besten Heilungschancen mit einer Kombination aus medikamentöser und chirurgischer Therapie [80, 81]. Die Einlage eines Seton verbessert die Ansprechraten auf die nachfolgende medikamentöse Therapie deutlich [80, 82–84] und vice versa verbessert der Einsatz von TNF-Hemmern die Erfolgsraten von fast allen chirurgischen Therapiemöglichkeiten (71% Abheilung bei Infliximab + Chirurgie versus 36% in der alleinigen chirurgischen Gruppe) [81]. Dafür ist jedoch eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung dieser Patienten durch Chirurgen und Gastroenterologen nötig. In unserer Praxis am UniversitätsSpital Zürich hat sich die Betreuung dieser Patientengruppe in einer gemeinsamen interdisziplinären Sprechstunde als vorteilhaft erwiesen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bildnachweis

Bild S. 887: © Bukki88 | Dreamstime.com

Empfohlene Referenzen

- Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):205–12.
- Gecse KB, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014;63(9):1381–92.
- Van Assche G, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):63–101.
- Present DH, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1398–405.
- Hyder SA, et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(12):1837–41.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- Keighley, M.R. and R.N. Allan, Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*, 1986. 1(2): p. 104-7.
- Hellers, G., et al., Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*, 1980. 21(6): p. 525-7.
- Bergstrand, O., et al., Outcome following treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Acta Chir Scand Suppl*, 1980. 500: p. 43-4.
- Singh, B., et al., Perianal Crohn's disease. *Br J Surg*, 2004. 91(7): p. 801-14.
- Michelassi, F., et al., Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery*, 2000. 128(4): p. 597-603.
- Schwartz, D.A., et al., The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 2002. 122(4): p. 875-80.
- Jürgens, M., et al., The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in Crohn's disease independent of the IL23R genotype. *J Gastroenterol*, 2010. 45(7): p. 721-31.
- Benjelloun, E.B., et al., Squamous cell carcinoma associated anal fistulas in Crohn's disease unique case report with literature review. *J Crohns Colitis*, 2013. 7(6): p. e232-5.
- Kudo, K., et al., [Carcinoma arising from ileorectal fistula in a patient with Crohn's disease]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 2007. 104(10): p. 1492-7.
- Scharl, M., et al., Epithelial-to-mesenchymal transition in a fistula-associated anal adenocarcinoma in a patient with long-standing Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014. 26(1): p. 114-8.
- Frei, S.M., et al., The role for dickkopf-homolog-1 in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *PLoS One*, 2013. 8(11): p. e78882.
- Frei, S.M., et al., A role for tumor necrosis factor and bacterial antigens in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis*, 2013. 19(13): p. 2878-87.
- Scharl, M., et al., Interleukin-13 and transforming growth factor β synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut*, 2013. 62(1): p. 63-72.
- Scharl, M. and G. Rogler, Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014. 5(3): p. 205-12.
- Bataille, F., et al., Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. 14(11): p. 1514-27.
- Schnitzler, F., et al., The NOD2 p.Leu1007fsX1008 mutation (rs2066847) is a stronger predictor of the clinical course of Crohn's disease than the FOXO3A intron variant rs12212067. *PLoS One*, 2014. 9(11): p. e108503.
- Schnitzler, F., et al., The NOD2 Single Nucleotide Polymorphism rs2796833 (IVS4-10 A>C) Is a Predictor for Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease in the Absence of Other NOD2 Mutations. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0116044.
- Cleynen, I., et al., Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*, 2016. 387(10014): p. 156-67.
- Parks, A.G., P.H. Gordon, and J.D. Hardcastle, A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*, 1976. 63(1): p. 1-12.
- Sandborn, W.J., et al., AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003. 125(5): p. 1508-30.
- Ratto, C., et al., How can the assessment of fistula-in-ano be improved? *Dis Colon Rectum*, 2000. 43(10): p. 1375-82.
- Halligan, S. and J. Stoker, Imaging of fistula in ano. *Radiology*, 2006. 239(1): p. 18-33.
- Gecse, K.B., et al., A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*, 2014. 63(9): p. 1381-92.
- Borley, N.R., N.J. Mortensen, and D.P. Jewell, MRI scanning in perianal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis*, 1999. 5(3): p. 231-3; discussion 234.
- Haggett, P.J., et al., Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut*, 1995. 36(3): p. 407-10.
- Siddiqui, M.R., et al., A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(5): p. 576-85.
- de Groof, E.J., et al., Systematic review of evidence and consensus on perianal fistula: an analysis of national and international guidelines. *Colorectal Dis*, 2016. 18(4): p. O119-34.
- Schwartz, D.A., et al., A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*, 2001. 121(5): p. 1064-72.
- Alexander-Williams, J. and P. Buchmann, Perianal Crohn's disease. *World J Surg*, 1980. 4(2): p. 203-8.
- Van Assche, G., et al., The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*, 2010. 4(1): p. 63-101.
- West, R.L., et al., Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 20(11-12): p. 1329-36.
- Dejaco, C., et al., Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 18(11-12): p. 1113-20.
- Bernstein, L.H., et al., Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology*, 1980. 79(2): p. 357-65.
- Brandt, L.J., et al., Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology*, 1982. 83(2): p. 383-7.
- Jakobovits, J. and M.M. Schuster, Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol*, 1984. 79(7): p. 533-40.
- Thia, K.T., et al., Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. 15(1): p. 17-24.
- Dewint, P., et al., Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*, 2014. 63(2): p. 292-9.
- Coxon, A. and C.A. Pallis, Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1976. 39(4): p. 403-5.
- Woodruff, B.K., E.F.M. Wijdicks, and W.F. Marshall, Reversible metronidazole-induced lesions of the cerebellar dentate nuclei. *N Engl J Med*, 2002. 346(1): p. 68-9.
- Patel, K., et al., Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole: case report and literature review. *Int J Infect Dis*, 2008. 12(6): p. e111-4.
- Pearson, D.C., et al., Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1995. 123(2): p. 132-42.
- Schwartz, D.A., et al., Guidelines for the multidisciplinary management of Crohn's perianal fistulas: summary statement. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. 21(4): p. 723-30.
- Present, D.H., et al., Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(18): p. 1398-405.
- Sands, B.E., et al., Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(9): p. 876-85.
- Hanauer, S.B., et al., Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 2006. 130(2): p. 323-33; quiz 591.
- Sandborn, W.J., et al., Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007. 146(12): p. 829-38.
- Colombel, J.-F., et al., Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007. 132(1): p. 52-65.
- Schreiber, S., et al., Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. 33(2): p. 185-93.
- Jones, J.H. and J.E. Lennard-Jones, Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease. *Gut*, 1966. 7(2): p. 181-7.
- Lichtenstein, G.R., Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000. 119(4): p. 1132-47.
- Sandborn, W.J., et al., Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2003. 125(2): p. 380-8.

52. Hart, A.L., S. Plamondon, and M.A. Kamm, Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. 13(3): p. 245-53.
53. Hanauer, S.B. and M.B. Smith, Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterol*, 1993. 88(5): p. 646-9.
54. Present, D.H. and S. Lichtiger, Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 1994. 39(2): p. 374-80.
55. Sandborn, W.J., et al., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013. 369(8): p. 711-21.
56. Ge, W.-S. and J.-G. Fan, Integrin antagonists are effective and safe for Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(15): p. 4744-9.
57. Chandar, A.K., et al., Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. 21(7): p. 1695-708.
58. Ghosh, S., et al., Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003. 348(1): p. 24-32.
59. Sandborn, W.J., et al., Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005. 353(18): p. 1912-25.
60. Bouguen, G., et al., Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(8): p. 975-81.e1-4.
61. Ochsenkuhn, T., B. Goke, and M. Sackmann, Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97(8): p. 2022-5.
62. Solomon, M.J., Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*, 1996. 11(5): p. 222-6.
63. Sangwan, Y.P., et al., Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum*, 1996. 39(5): p. 529-35.
64. Buchanan, G.N., et al., Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg*, 2004. 91(4): p. 476-80.
65. Nordgren, S., S. Fasth, and L. Hultén, Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis*, 1992. 7(4): p. 214-8.
66. Williams, J.G., et al., Fistula-in-ano in Crohn's disease. Results of aggressive surgical treatment. *Dis Colon Rectum*, 1991. 34(5): p. 378-84.
67. Morrison, J.G., et al., Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 1989. 32(6): p. 492-6.
68. Soltani, A. and A.M. Kaiser, Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*, 2010. 53(4): p. 486-95.
69. O'Riordan, J.M., et al., A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(3): p. 351-8.
70. Gingold, D.S., Z.A. Murrell, and P.R. Fleshner, A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg*, 2014. 260(6): p. 1057-61.
71. Grimaud, J.-C., et al., Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010. 138(7): p. 2275-81, 2281.e1.
72. Garcia-Olmo, D., et al., Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*, 2009. 52(1): p. 79-86.
73. Panes, J., et al., Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*, 2016.
74. Prosser, R.L., et al., Prospective pilot study of anorectal fistula closure with the OTSC Proctology. *Colorectal Dis*, 2015. 17(1): p. 81-6.
75. Giamundo, P., et al., Closure of fistula-in-ano with laser-FiLaC™: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis*, 2014. 16(2): p. 110-5.
76. Yamamoto, T., R.N. Allan, and M.R. Keighley, Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg*, 2000. 24(10): p. 1258-62; discussion 1262-3.
77. van Bodegraven, A.A., et al., Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(1): p. 39-45; discussion 45-6.
78. Van Assche, G., et al., Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2003. 98(2): p. 332-9.
79. Poritz, L.S., W.A. Rowe, and W.A. Koltun, Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(6): p. 771-5.
80. Hyder, S.A., et al., Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum*, 2006. 49(12): p. 1837-41.
81. El-Gazzaz, G., T. Hull, and J.M. Church, Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis*, 2012. 14(10): p. 1217-23.
82. Regueiro, M. and H. Mardini, Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*, 2003. 9(2): p. 98-103.
83. Talbot, C., et al., Infliximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. *Colorectal Dis*, 2005. 7(2): p. 164-8.
84. de Groof, E.J., et al., Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-TNF treatment. *Colorectal Dis*, 2016.
85. Schwartz, D.A., L.J. Ghazi, and M. Regueiro, Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. 21(4): p. 737-52.
86. Present, D.H., et al., Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*, 1980. 302(18): p. 981-7.
87. Prefontaine, E., J.K. Macdonald, and L.R. Sutherland, Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(6): p. CD000545.
88. Mahadevan, U., J.F. Marion, and D.H. Present, Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 18(10): p. 1003-8.
89. Casson, D.H., et al., Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut*, 2000. 47(3): p. 436-40.
90. Egan, L.J., W.J. Sandborn, and W.J. Tremaine, Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*, 1998. 93(3): p. 442-8.
91. Ford, A.C., et al., Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(4): p. 644-59, quiz 660.
92. Tozer, P., et al., Long-term MRI-guided combined anti-TNF-alpha and thiopurine therapy for Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis*, 2012. 18(10): p. 1825-34.
93. Colombel, J.F., et al., Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010. 362(15): p. 1383-95.
94. Colombel, J.F., et al., Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*, 2009. 58(7): p. 940-8.
95. Echarri, A., et al., Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohns Colitis*, 2010. 4(6): p. 654-60.
96. Lichtiger, S., et al., The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 32(10): p. 1228-39.
97. Sandborn, W.J., et al., Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 228-38.
98. Guyatt, G.H., et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336(7650): p. 924-6.